

氏名（本籍）	杉 原 光 （広島県）
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	甲 第152号
学位授与年月日	平成25年7月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	難吸収性薬物の経口吸収性改善を目指した消化管滞留性製剤の設計に関する研究
論 文 審 査 委 員	主査 近藤 伸一 副査 宇野 文二 副査 杉山 正

論 文 内 容 の 要 旨

近年創出される多くの医薬品は難溶解性、難膜透過性のいずれか、或いは両方の問題を抱えており、これらの問題を製剤的に改善すると共に、製剤に特殊な機能を付与して医薬品としての付加価値を向上させることが期待されている。消化管滞留性製剤は薬物吸収が適した消化管部位への滞留時間を増大させようとする製剤であり、難吸収性薬物の吸収性向上が期待できる。また、持続的な薬物放出機能を付与することで、経口持続性製剤としての応用も可能である。本研究では、当研究室にて有用性を見出しているサブミクロン化したキトサン修飾リポソーム（ssCS-Lip）について、その消化管滞留挙動を詳細に明らかとした。ssCS-Lipの有用性を確認するため、難吸収性薬物であるインドメタシン（IMC）を封入したssCS-Lipを設計し、ssCS-Lipの消化管滞留機能によってIMCの吸収性が改善し、血中濃度が持続することを明らかとした。また、難吸収性薬物であるプラシチン水和物の経口持続性製剤化を目指して胃内膨潤性製剤（GSS）を設計し、ビーグル犬に投与後、GSSが胃内に滞留して血中濃度が持続することを確認した。健康人においてもGSSが胃内に十分な時間滞留して、市販製剤に比べて血中濃度が持続することを明らかとした。

1. 粘膜付着性リポソームの消化管滞留性評価

当研究室で有用性を見出しているssCS-Lipの消化管滞留挙動を詳細に明らかにすることを目的として検討を行なった。各種リポソームの消化管滞留性を比較した結果、特にssCS-Lipは、キトサンによる粘膜付着作用に加えて、小腸粘膜層深部へと粒子が侵入することによって滞留性が向上することを確認した。食餌条件下では小腸の運動性の亢進によって小腸滞留性は低下するものの、胃への滞留性は向上し、ssCS-Lipは、食餌条件下においても優れた消化管滞留性を有することを確認した。

2. インドメタシン封入粘膜付着性リポソームの製剤設計検討

難吸収性モデル薬物であるIMCを封入したssCS-Lipを設計し、ラットに経口投与後の動

態評価を行った。IMC封入ssCS-Lipは、IMCを粒子内部に保持することでIMCの結晶析出を抑制し、IMC溶液投与群に比べて吸収性が有意に向上することを明らかとした。また、ssCS-LipはIMCの放出速度が遅延したことに加え、消化管滞留性が向上したことによって、未修飾リポソーム（ssLip）に比べてIMC血中濃度が持続化することを明らかとした。IMCの経口吸収性は食餌の影響を受けるものの、食間投与においてssCS-Lipの吸収性が有意に向上することを明らかとし、食間投与において薬物キャリアーの機能及び吸収改善効果が維持されることを確認した。

3. プランルカスト水和物の胃内滞留性製剤設計検討

難吸収性薬物であるプランルカスト水和物の経口持続性製剤化を目指して検討を行った。プランルカスト水和物のヒト消化管吸収部位差を評価し、吸収部位が消化管上部に限定されたことから、GSSとして設計することを決定した。胃の生理的ストレス下においても膨潤して、かつ持続的に薬物を放出するGSSを設計し、ビーグル犬において即放錠に比べて吸収性が有意に向上することを確認した。健常人に投与後の胃内滞留挙動を評価したところ、GSSが胃に10時間以上に渡って滞留することが明らかとなり、その血中濃度は市販品であるオノンカプセルに比べて明らかに持続することを確認した。

以上、粘膜付着性リポソーム及び胃内膨潤性製剤の製剤設計を実施し、難吸収性薬物の経口吸収性改善が達成でき、持続吸収性も付与できることを明らかとした。本研究で提示した消化管滞留製剤設計は、難溶解性、難膜透過性医薬品の経口吸収性改善のための新しい製剤設計アプローチとして広汎な活用が期待される

論文審査の結果の要旨

消化管滞留性製剤は製剤の消化管滞留挙動を制御するため、難吸収性薬物の吸収性改善が期待できる。本研究では、難吸収性薬物の経口吸収性改善を目的として、粘膜付着性リポソームおよび胃内膨潤性製剤の製剤設計と消化管滞留機能について詳細に検討を行った。粘膜付着性リポソームとしてキトサン修飾リポソームを用い、その消化管滞留挙動を検討したところ、サブミクロン化キトサン修飾リポソームは、キトサンによる粘膜付着作用に加えて、小腸粘膜層深部へと粒子が侵入することによって滞留性が向上することを明らかにした。また、難溶性薬物であるインドメタシンをキトサン修飾リポソームに封入し食餌による影響を検討した結果、食間投与において吸収性が有意に向上することも明らかにした。さらに、難吸収性薬物であるプランルカスト水和物を用いて胃内膨潤性製剤を設計し、血中動態を評価したところ、市販品であるオノンカプセルに比べて明らかに持続することを確認し、消化管吸収部位が限定される薬物の経口持続性製剤化に有用な技術であることが明らかとなった。

以上の結果より、本研究で提示した消化管滞留性薬物キャリアーの製剤設計は、難吸収性薬物の経口吸収性改善のための新しい製剤設計アプローチとして広範な活用が期待され、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。